

Original document

# METHOD FOR PRODUCTION OF ASCORBIC ACID-3-PHOSPHATE

Patent number: JP52018191B

Publication date: 1977-05-20

Inventor:

Applicant:

Classification:


- international: **C07D307/62; C07F9/655; C07D307/00; C07F9/00; (IPC1-7):  
C07D307/30**


- european:


Application number: JP19670070136 19671031


Priority number(s): JP19670070136 19671031


Also published as:

 US3658848 (A1)

 GB1201404 (A)

 FR1588740 (A)

 DE1805958 (A1)

 CH518315 (A5)

[View INPADOC patent family](#)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP52018191B

---

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

## 特許公報

昭52-18191

⑤ Int.Cl<sup>2</sup>.

識別記号 ⑥日本分類

庁内整理番号 ④公告 昭和52年(1977) 5月20日

C 07 D 307/30

16 E 311

発明の数 1

(全 4 頁)

1

2

## ⑤アスコルビン酸-3-リン酸エステルの製造法

審判 昭45-8617

②特願 昭42-70136

②出願 昭42(1967)10月31日 5

⑦発明者 野村容朗

箕面市稲45

同 石黒敏弘

吹田市山田下520

同 前田喜八郎

神戸市長田区鶯町111

⑦出願人 武田薬品工業株式会社

大阪市東区道修町2の27

⑦代理人 弁理士 松居祥二

## 発明の詳細な説明

本発明はアスコルビン酸-3-リン酸エステルの製造法に関する。

アスコルビン酸は医薬品としてはもちろんのこと、食品、化粧品等の分野で広く使用されているが、熱、光に弱く、被酸化性物質である。この性質はアスコルビン酸含有製造中のアスコルビン酸の効力を経日的に低下させる原因となるばかりでなく、その商品価値を著しくさげることにもなる。アスコルビン酸の不安定性は構造中のエンジオール基に原因しており、従つてこれらを構成する水酸基の一方(または両方)に適当な置換基を導入すれば還元性を抑えることができ、上記のごとき欠点を除くことができる。そこで本発明者はアスコルビン酸のこれらの位置における誘導体について種々合成しその性質を検討した結果、熱、光、酸化剤等に対する安定性、各種pH溶液中での安定性、生理活性強度、副作用、製剤化などの面からアスコルビン酸-3-リン酸エステルおよびその塩が最もすぐれたものであることを確認したので、該化合物の合成法について研究を続け、ついにその工業的にきわめて有利な新合成法を確立し

た。そもそも5位および6位の保護されまたはされないアスコルビン酸とリン酸ハロゲン化物とを塩基の存在下に反応させてアスコルビン酸-3-リン酸エステル誘導体を生成せしめ、これを加水分解してアスコルビン酸-3-リン酸エステルを製造する方法は既によく知られているところである。

しかしながら、従来法はいずれも5位および6位の保護されまたはされないアスコルビン酸とリン酸ハロゲン化物との反応をアセトン等の比較的極性の低い溶媒中で行なうというもので、目的とする3位の水酸基のみならず2位、5位あるいは6位の水酸基もまた同時にリン酸化されるため、アスコルビン酸-3-リン酸エステル以外に数種の同族体および3-ピロリン酸エステルの副成を避け得ないものであつた。このため目的とするアスコルビン酸-3-リン酸エステルの収率はきわめて悪く、相互の分離が極めて困難である。目的物質の分離精製にはクロマトグラフィーのような精製手段がとられるわけであるが、それも著しく煩雑なものとならざるを得ず、多量の工業薬品と多くの日数とを要し、そのため製造費が高価となつていた。

本発明者らは上記のリン酸化条件、特に溶媒の選択について種々検討し、水または水とアセトン、ジメチルホルムアミド又はトリメチルリン酸との混合溶媒中室温以下塩基の存在下に上記反応を行なうと、3位の水酸基が特異的かつ選択的にリン酸化され、かくしてアスコルビン酸-3-リン酸エステルは高収率、高純度で得られ、かつクロマトグラフィーなどの精製手段も従来法より一段と簡略化しうることを見出し、この発見に基づいて本発明を完成した。

すなわち本発明は、5位および6位の保護されあるいはされないアスコルビン酸とリン酸ハロゲン化物とを、水または水とアセトン、ジメチルホルムアミド又はトリメチルリン酸との混合溶媒中

3

塩基の存在下に室温以下で反応させ、得られるアスコルビン酸-3-リン酸エステル誘導体を加水分解することを特徴とするアスコルビン酸-3-リン酸エステルの製造法である。従来リン酸化反応においてこのような透電恒数の大きな溶媒が使用された例はなく、従つて本発明は目的物の収率、精製手段などの点において格段の優秀性を有するだけでなく反応手段としても全く新規なものである。

本発明によつて3位の水酸基が特異的にリン酸エステル化されるのは、次の理由によるものと考えられる。

5位および6位の保護されあるいはされないアスコルビン酸の第一解離は3位の水酸基において、第二解離は2位の水酸基において起こる。従来用いられていたような、たとえばアセトンのような透電恒数の低い溶媒中では解離自体が非常に抑えられるために2位と3位における水酸基の酸素原子の親核性にあまり大きな差は生じない。従つて、リン酸化反応は非特異的、非選択的に進行する。これに対し、本発明で使用する溶媒は通常、20℃における透電恒数が23以上のものであり、この場合5位および6位の保護されあるいはされないアスコルビン酸の解離が著しく促進され、3位の水酸基のプロトンが選択的に解離する。このようにして生成したアニオンは親核性試薬として塩基の存在下でリン酸ハロゲン化物の8+に分極したリン原子を攻撃する。従つて、リン酸化反応は特異的、選択的に進行し、3位の水酸基のみがリン酸化される。

本発明の方法において使用される混合溶媒の具体例としてはたとえば水：アセトン（2：1）、水：ジメチルホルムアミド（3：100）、水：トリメチルリン酸（3：10）、水：トリメチルリン酸（2：1）などがあげられる。水とジメチルホルムアミド又はトリメチルリン酸との混合比率はどのようなものでもよいが、アセトンを使用する場合水の含量があまり微量にならぬよう（約3%以上）水を配合すれば極性が高くなり（20℃における透電恒数23以上）本発明の選択的リン酸化が進行する。

本発明で用いられる5位および6位の保護されたアスコルビン酸としてはたとえばケトン類とアスコルビン酸との縮合物が普通に用いられる。そ

4

のような縮合物の例としてはイソプロピリデンアスコルビン酸、シクロヘキシリデンアスコルビン酸、第二級ブチリデンアスコルビン酸等をあげるが、保護の態様は本発明の目的を達しうる限りいずれでもよい。通常最も好ましくはイソプロピリデンアスコルビン酸が用いられる。

リン酸ハロゲン化物としては具体的にはたとえばオキシ塩化リン、オキシ臭化リン、オキシフッ化リン、二塩化リン酸、テトラクロロピロリン酸などがあげられるが、通常用いられるその他リン酸エステル化に適用しうるものはいずれも使用されうる。

リン酸ハロゲン化物の使用量は溶媒の種類、反応温度、リン酸ハロゲン化物の種類により異なるため一概にはいえないが、通常5位および6位の保護されまたはされないアスコルビン酸に対して等モルもしくはそれ以上、好ましくはリン酸ハロゲン化物を、等モルないし倍モル程度用いるのがよい。

無機塩基としてはたとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸バリウム、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩、酸化カルシウム、酸化バリウム等の金属酸化物などが、有機塩基としてはたとえばアンモニア、ジメチルアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の脂肪族アミン、ジメチルアニリン、ピリジン、N-メチルモルホリン、N-エチルピペリジン、ルチジン、コリジン、キノリン等の芳香族塩基などが用いられる。すなわち、通常の塩基は5位および6位の保護されあるいはされないアスコルビン酸に対して等モルは必要で多くの場合過剰量を用いるのがよく、好ましくは3倍モル以上用いるのがよい。なお、水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムのような強いアルカリの場合は5位および6位の保護されあるいはされないアスコルビン酸に対してあまり多量に用いない方がよく、特に8倍モル以上というような多量を用いると若干の不都合を免がれないことがあるので避けた方がよい。このような場合、強いアルカリを大量に存在させ

5

るとこれらの塩基が目的とする脱塩酸作用を行なうのみでなく5位および6位の保護されあるいはされないアスコルビン酸の2位と3位における水酸基の両方のプロトンを攻撃してダイアニオンが生成しやすくなり、リン酸化反応が非選択的に進行することがあり、反応成績体に数種のリン酸化物が混合してくる場合がある。

反応は比較的低温、通常0℃付近でたとえば10分ないし数時間の短時間で完了するが必要に応じて室温以下で適宜加熱あるいは冷却下に行なつてもよい。

このようにして得られるアスコルビン酸-3-リン酸エステル誘導体は常法により加水分解に付することによつてアスコルビン酸-3-リン酸エステルが好収率、高純度で得られる。加水分解反応は一般に上記の反応によつて得られるアスコルビン酸-3-リン酸エステル誘導体を含む反応液に水を加えるだけですみやかに進行する。

なお、目的物は金属塩、たとえばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等、金属塩として採取することもできる。

#### 実施例 1

イソプロピリデンアスコルビン酸10g、水30ml(20℃における透電恒数80)、ビリジン21.8gを混合溶解せしめる。0℃以下でこれにオキシ塩化リン7.8gをかきまぜながら滴下する。滴下後続いてこの温度条件下でさらに90分間かきまぜる。この場合の反応率は94.5%である。この反応液を室温にもどしアンバーライト、IR-120(H<sup>+</sup>型)の樹脂で処理して脱塩したのち酸化マグネシウムで中和し、次いで溶媒を留去して残留物にエタノールを滴下して生じた白色粉末状結晶を回収するとアスコルビン酸-3-リン酸エステルマグネシウム塩13.2gが得られる。これを水-エタノールから再結する。

本品のI.R.、U.V.電気泳動のデータは文献値と一致した。また元素分析値は、  
C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>9</sub>·P·Mg·4H<sub>2</sub>O 計算値(%)：C、20.55；H、4.32；P、8.84；Mg、6.94 実験値(%)：C、20.35；H、4.26；P、8.65；Mg、7.29を示した。

#### 実施例 2

イソプロピリデンアスコルビン酸10g、酸化マグネシウム29.4g、水-アセトン2：1の混

6

液100ml(20℃における透電恒数60)を混合溶解せしめる。0℃以下でこれにオキシ塩化リン14.2gをかきまぜながら滴下する。滴下後続いてこの温度条件下でさらに90分間かきまぜる。この場合の反応率は78%である。この反応液を室温にもどしアンバーライト、IR-120(H<sup>+</sup>型)の樹脂で処理して脱塩したのち、酸化マグネシウムで中和し、次いで溶媒を留去して残留物にエタノールを滴下して生じた白色粉末状結晶を回収するとアスコルビン酸-3-リン酸エステルマグネシウム塩10.9gが得られる。これを水-エタノールから再結する。

本品のI.R.、U.V.電気泳動のデータは文献値と一致した。

#### 実施例 3

アスコルビン酸8.3g、水30ml(20℃における透電恒数80)、水酸化カルシウム11.5gを混合溶解せしめる。0℃以下でこれにオキシ塩化リン7.5gをかきまぜながら滴下する。滴下後続いてこの温度条件下でさらに90分間かきまぜる。この場合の反応率は70.6%である。この反応液を室温にもどしアンバーライト、IR-120(H<sup>+</sup>型)の樹脂で処理して脱塩したのち酸化マグネシウムで中和し、次いで溶媒を留去して残留物にエタノールを滴下して生じた白色粉末状結晶を回収するとアスコルビン酸-3-リン酸エステルマグネシウム塩9.9gが得られる。これを水-エタノールから再結する。

本品のI.R.、U.V.電気泳動のデータは文献値と一致した。

#### 実施例 4

イソプロピリデンアスコルビン酸10g、水3ml、ジメチルホルムアミド100ml、炭酸ナトリウム9.8gを混合溶解せしめる(水3mlとジメチルホルムアミドの混合溶媒の20℃における透電恒数は38である)。0℃以下でこれにオキシ塩化リン8.6gをかきまぜながら滴下する。滴下後続いてこの温度条件下でさらに90分間かきまぜる。この場合の反応率は94.5%である。この反応液を室温にもどしアンバーライト、IR-120(H<sup>+</sup>型)の樹脂で処理して脱塩したのち、酸化マグネシウムで中和し、次いで溶媒を留去して残留物にエタノールを滴下して生じた白色粉末状結晶を回収するとアスコルビン酸-3-リン酸

エステルマグネシウム塩13.1gが得られる。これを水-エタノールから再結する。

本品のI.R.、U.V.電気泳動のデータは文献値と一致した。

#### 実施例 5

5・6-イソプロピリデンアスコルビン酸10g、炭酸ナトリウム9.8g、トリメチルリン酸50ml、水15mlを混合し、これに0℃以下でオキシ塩化磷8.6gを滴下する(トリメチルリン酸50mlと水15mlの混合溶媒の20℃における透電恒数は37である)。この温度条件下でさらに60分かきまぜたのち水100mlを加える(この場合の原料の反応率は95%である。)。次に上記加水分解液をアンバーライト、IR-120(H<sup>+</sup>型)カラムに注ぎ脱塩する。カラム通過液をダウエックス-1×8-(C1<sup>-</sup>型)の樹脂で処理し液中のアスコルビン酸-3-リン酸エステルを樹脂に吸着させ、吸着させた樹脂を水および0.05N-塩酸で洗浄したのち、0.3N-塩酸で上記樹脂からアスコルビン酸-3-リン酸エステルを溶離する。溶離液は酸化マグネシウムで中和したのちこれから溶媒を留去し、残留物にエタノール120mlを加えて生じた白色粉末状結晶をろ取するとアスコルビン酸-3-リン酸エステルのマグネシウム塩12gが得られる、これを水-エタノール混液から再結晶するとさらに高純度のものとなり、このもののI.R.、U.V.電気泳動のデータは文献値と一致した。

#### 実施例 6

アスコルビン酸8.3g、炭酸カルシウム15.5g、トリメチルリン酸50ml、水100mlを冷却下に混合し、これに0℃以下でオキシ塩化磷7.5gを滴下する(トリメチルリン酸50mlと水

100mlの混合溶媒の20℃における透電恒数は61である)。この温度条件下でさらに60分かきまぜたのち水100mlを加える(この場合の原料の反応率は70%である。)。次に上記加水分解液をアンバーライト、IR-120(H<sup>+</sup>型)カラムに注ぎ脱塩する。カラム通過液をダウエックス-1×8-(C1<sup>-</sup>型)の樹脂で処理し液中のアスコルビン酸-3-リン酸エステルを樹脂に吸着させ、吸着させた樹脂を水および0.05N-塩酸で洗浄したのち、0.3N-塩酸で上記樹脂からアスコルビン酸-3-リン酸エステルを溶離する。溶離液を酸化マグネシウムで中和したのちこれから溶媒を留去し、残留物にエタノール120mlを加えて生じた白色粉末状結晶をろ取するとアスコルビン酸-3-リン酸エステルのマグネシウム塩8.9gが得られる。これを水-エタノール混液から再結晶するとさらに高純度のものとなり、このもののI.R.、U.V.電気泳動のデータは文献値と一致した。

#### ⑤特許請求の範囲

1 5位および6位の保護されまたはされないアスコルビン酸とリン酸ハロゲン化物とを水または水とアセトン、ジメチルホルムアミド又はトリメチルリン酸との混合溶媒中、塩基の存在下に室温以下で反応させ、得られるアスコルビン酸-3-リン酸エステル誘導体を加水分解することを特徴とするアスコルビン酸-3-リン酸エステルの製造法。

#### ⑥引用文献

Gazzetta Chimica Italiana 第91巻(8-9号) 964~972頁